

明 細 書

光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬および農薬の重要中間体である光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの製造方法に関する。

発明の背景

[0002] 本発明で対象とする光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンは医薬および農薬の重要中間体である。

[0003] 光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの製造方法としては、(1) (S)-N-(1-アルキル-2, 2, 2-トリフルオロエチリデン)-1-フェニルエチルアミンを塩基の存在下、[1, 3]-プロトンシフト反応に付し、引き続いて加水分解する方法(特許文献1、非特許文献1)、(2) 1-メチル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンのラセミ体をD-酒石酸で光学分割する方法(特許文献2)、(3) L-アラニンのカルボキシル基をSF₄でフッ素化する方法(特許文献3)、(4) (R)-スルフィニルイミンをトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(TMSCF₃)で不斉トリフルオロメチル化し、引き続いて加水分解する方法(非特許文献2)が報告されている。

[0004] 特許文献1: 日本特許第3005669号公報

特許文献2: 米国特許第6204269号明細書

特許文献3: 欧州特許出願公開第0323637号明細書

非特許文献1: J. Org. Chem., (米国), 1997年, 第62巻, 第10号, p. 3030-3031

非特許文献2: Angewandte Chemie, International Edition, (独国), 2001年, 第40巻, 第3号, p. 589-590

[0005] 特許文献1および非特許文献1の方法では、高い不斉誘起を得るためには高価なDBU(1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセ-7-エン)を、反応基質1モルに対して1モル以上を使用する必要があり、またその除去にはシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーによる精製を必要とした。

[0006] 特許文献2の方法では、分割剤の酒石酸は非天然型が高価であり、また水溶性のため回収して再利用することが困難であった。また光学分割であるために理論収率は50%を越えることがなく、不要な異性体をラセミ化するには煩雑な操作を必要とした。特許文献3の方法では、危険なSF₄を使用する必要があり、また収率もあまり高くなかった。非特許文献2の方法では、工業的に入手困難な光学活性スルフィニルイミンを使用する必要があり、またトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(TMSCF₃)も非常に高価な試薬であった。

[0007] このように光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを工業的に製造できる方法が強く望まれていた。

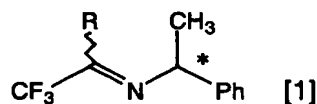
発明の概要

[0008] 本発明で対象とする、光学活性イミンをVIII族(8-10族)の金属触媒を用いて水素雰囲気下で不斉還元することにより、光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンまたはその塩を加水素分解することにより、光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンまたはその塩を製造する方法は未だ報告されていない。

[0009] 本発明の目的は、医薬および農薬の重要中間体である、光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの工業的な製造方法を提供することにある。

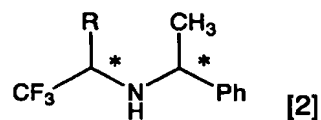
[0010] 本発明に依れば、式[1]

[化1]



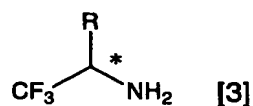
[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、Phはフェニル基を表し、波線はE体またはZ体を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性イミンを、VIII族の金属触媒を用いて、水素雰囲気下で不斉還元することにより、式[2]

[化2]



[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、Phはフェニル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンまたはその塩を加水素分解することにより、式[3]

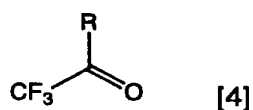
[化3]



[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンまたはその塩を製造する方法が提供される。

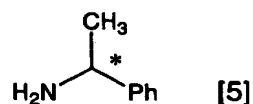
[0011] さらに、本発明に依れば、式[1]で示される光学活性イミンが、式[4]

[化4]



[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表す]で示されるトリフルオロメチルアルキルケトンと、式[5]

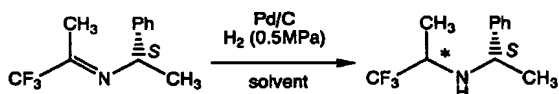
[化5]



[式中、Phはフェニル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンを、酸触媒の存在下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンであってもよい。

詳細な説明

- [0012] 本発明に関連する技術として、(S)-N-(1-フェニル-2, 2, 2-トリフルオロエチリデン)-1-フェニルエチルアミンを、Pd触媒を用いて水素雰囲気下で不斉還元することにより、対応する光学活性二級アミンに変換する方法が報告されている(J. Org. Chem., (米国), 1977年, 第42巻, 第14号, p. 2436-2439)。しかしながら本手法が適用できる基質範囲や詳細な反応条件については殆ど検討されておらず、本発明で対象とする、光学活性N-(1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチリデン)-1-フェニルエチルアミンを反応基質とする不斉還元については全く開示されていなかった。
- [0013] 本発明者らは、光学活性N-(1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチリデン)-1-フェニルエチルアミンを反応基質とした場合には、不斉還元のアステロ面選択性が温度条件に大きく影響され、採用する反応温度によってアステロ面選択性が逆転する現象を見出した。特に低温では、後述する塩の再結晶精製に有利なR-RまたはS-S(ハイフンの前に示した絶対配置は1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチル基側の絶対配置を表し、ハイフンの後に示した絶対配置はキラル補助基に由来する1-フェニルエチル基側の絶対配置を表す)の相対配置を持つ光学活性二級アミンが、高いアステロ面選択性で得られることを明らかにした(テーブル1参照)。また得られた光学活性二級アミンまたはその塩は、加水素分解することにより、目的とする光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンまたはその塩に光学純度を低下することなく、高い化学純度で収率良く誘導できることも見出した。
- [0014] [表1]



run	sub.	Pd/C	solvent	temp.	time	conv.	d.r. (S-S : R-S)	o.r.
1	1.08g (5.02mmol)	5%Pd/C (2wt.%)	THF (1M)	60°C	8h	73%	43 : 57	8.3%
2	1.08g (5.02mmol)	5%Pd/C (2wt.%)	MeOH (1M)	60°C	8h	92%	48 : 52	2.2%
3	1.08g (5.02mmol)	5%Pd/C (2wt.%)	THF (1M)	30°C	8h	24%	49 : 51	1.7%
4	1.08g (5.02mmol)	5%Pd/C (2wt.%)	MeOH (1M)	30°C	8h	47%	60 : 40	0.9%
5	6.00g (27.88mmol)	5%Pd/C (2wt.%) addition 5%Pd/C (2wt.%)	MeOH (1M)	20°C	3days +16h	80% 93%	66 : 34 68 : 32	0.8% 1.1%
6	2.00g (9.29mmol)	5%Pd/C (5wt.%)	MeOH (1M)	20°C	24h	93%	60 : 40	1.2%
7	53.80g (249.99mmol)	5%Pd/C (5wt.%)	MeOH (1M)	20°C	24h	96%	60 : 40	0.9%
8	2.00g (9.29mmol)	5%Pd/C (2wt.%) addition 5%Pd/C (3wt.%)	MeOH (1M)	0°C	18h +21h	20% 61%	79 : 21 77 : 23	0.0% 0.0%
9	4.30g (19.98mmol)	5%Pd/C (5wt.%)	MeOH (1M)	0°C	3days	95%	75 : 25	0.2%

[0015] 表1の略語の説明は次のとおりである。

sub. : 光学活性イミン。

temp. : 反応温度。

conv. : 変換率。

d. r. : ジアステレオマー比。

o. r. : 過剰反応生成物1-メチル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの組成比。

wt. : 重量。

5%Pd/C: 活性炭100gあたり、5gのPd(金属原子換算)が担持された「パラジウム-カーボン粉末」に対し、これと同重量の水を混合し、調湿したもの。

1M: 1mmol/ml。

addition: run5では、さらに5%Pd/Cを2wt. %追加して、16時間反応を続行した。run8では、さらに5%Pd/Cを3wt. %追加して、21時間反応を続行した。

[0016] さらに不斉還元で得られた光学活性二級アミンをその塩に誘導して再結晶精製することにより、高いジアステレオマー過剰率(d. e.)に精製できることも見出した。

[0017] 従って上記の新たに見出した製造方法と該精製方法を組み合わせることにより、目

的とする光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを高い光学純度で得ることができる。

[0018] また光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの製造方法において、有用な中間体として新規化合物である光学活性二級アミンとその塩を見出した。

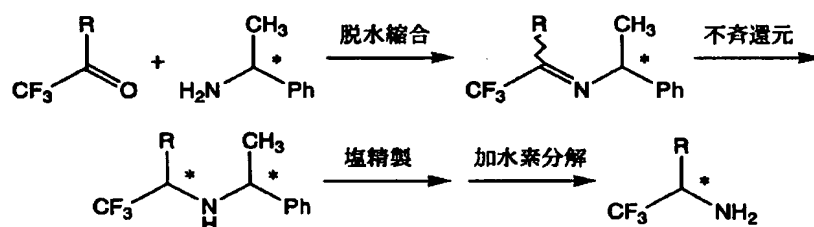
[0019] 本発明者らは上記のように光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを製造するための新規な方法を見出し、本発明を完成した。

[0020] 本製造方法は各反応工程ともに選択性が高く、分離の難しい不純物を殆ど副生しないことから、医薬および農薬の重要中間体である光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを工業的に製造するための極めて有効な方法である。

[0021] 本発明の光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの製造方法について詳細に説明する。本発明の製造工程は、(1)脱水縮合、(2)不斉還元、(3)塩精製、(4)加水素分解の四工程から構成され得る(スキーム1参照)。

[0022] [化6]

スキーム 1



[0023] 初めに第一工程の脱水縮合について詳細に説明する。第一工程の脱水縮合は、式[4]で示されるトリフルオロメチルアルキルケトンと、式[5]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンを、酸触媒の存在下、脱水縮合することによりなる。上記の特許文献1および非特許文献1では、無触媒で脱水縮合を行う例が示されている。また本発明で対象とするトリフルオロメチルアルキルケトンの脱水縮合ではないが、類似の脱水縮合においてパラトルエンスルホン酸(PTS)を酸触媒に用いて反応を行う例も示されている(J. Org. Chem., (米国), 1977年, 第42巻, 第14号, p. 2436-2439)。

- [0024] 式[4]で示されるトリフルオロメチルアルキルケトンのRとしては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、シクロプロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-1-プロピル、tert-ブチル、シクロブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、tert-アミル、シクロペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、シクロヘキシル等が挙げられる。ここで示したトリフルオロメチルアルキルケトンの中には新規化合物も含まれるが、J. Org. Chem. , (米国), 1987年, 第52巻, 第22号, p. 5027-5030等を参考にして、アルキル基の異なる有機金属試薬を用いることにより、同様に製造することができる。
- [0025] 式[4]で示されるトリフルオロメチルアルキルケトンの使用量としては、式[5]で示される光学活性1-フェニルエチルアミン1モルに対して1モル以上を使用すればよく、通常は1-10モルが好ましく、特に1-5モルがより好ましい。
- [0026] 式[5]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンの不斉炭素の絶対配置としては、R体またはS体の両方が採れ、目的とする光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの絶対配置に応じて適宜使い分ければ良い。
- [0027] 式[5]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンの光学純度としては、95%エナンチオマー過剰率(e. e.)以上を使用すればよく、通常は97%e. e. 以上が好ましく、特に99%e. e. 以上がより好ましい。
- [0028] 酸触媒としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸(PTS)、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)、10-カンファースルホン酸等の有機酸、Amberlyst H-15、Dowex 50W-X8等のイオン交換樹脂、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、塩化亜鉛、四塩化チタン等の無機酸が挙げられる。その中でも特にピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)がより好ましい。上記の特許文献1および非特許文献1で採用された無触媒では反応速度が遅く、J. Org. Chem. , (米国), 1977年, 第42巻, 第14号, p. 2436-2439で採用されたパラトルエンスルホン酸(PTS)では酸強度が強過ぎ収率が低下する。
- [0029] 酸触媒の使用量としては、式[5]で示される光学活性1-フェニルエチルアミン1モルに対して触媒量を使用すればよく、通常は0.001-0.5モルが好ましく、特に0.

0.1〜0.25モルがより好ましい。

- [0030] 本反応は、トリフルオロメチルアルキルケトンと光学活性1-フェニルエチルアミンの脱水縮合であるため、酸性条件下で副生する水を除きながら反応を行うことが好ましい。例えば、水と混和せず、水よりも比重が小さく、水と共沸する反応溶媒を用いて還流条件下でディーン・スターク管を用いて副生する水を除くか、合成ゼオライト(商品名:モレキュラーシーブス)、無水リン酸、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて副生する水を除く。本発明で対象とするトリフルオロメチルアルキルケトンと光学活性1-フェニルエチルアミンの脱水縮合では、上記の除水操作を敢えて行わなくても十分な反応速度が得られる。
- [0031] 反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系が好ましく、特にトルエンがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。
- [0032] 反応溶媒の使用量としては、式[5]で示される光学活性1-フェニルエチルアミン1モルに対して0.01L(リットル)以上を使用すればよく、通常は0.05〜20Lが好ましく、特に0.1〜10Lがより好ましい。
- [0033] 温度条件としては、0〜200℃であり、通常は3〜175℃が好ましく、特に5〜150℃がより好ましい。用いるトリフルオロメチルアルキルケトンの沸点以上の温度条件で反応を行う場合には耐圧反応容器を使用することもできる。
- [0034] 反応時間としては、0.1〜72時間であるが、反応基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。
- [0035] 後処理としては、特に制限はないが、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより粗生成物を得ることができる。特に未反応の光学活性1-フェニルエチルアミンは、反応終了液または目的の式[1]で示される光学活性イミンを含む有機層を塩化アンモニウムの水溶液で洗浄することにより選択的に除去できる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭処理、蒸留、再結晶等の精製操作を行うことにより、目的の式[1]で示される光学活性イミンを高い化学純度で得ることができる。また後処理操作を一切行わずに反応終了液を第二工程の不斉還元直接用いることもできる。

- [0036] 目的の式[1]で示される光学活性イミンの二重結合における幾何異性としては、E体またはZ体が存在するが、反応基質および反応条件によりその生成比は異なる。
- [0037] 次に第二工程の不斉還元について詳細に説明する。第二工程の不斉還元は、式[1]で示される光学活性イミンを、VIII族の金属触媒を用いて、水素雰囲気下で不斉還元することによりなる。
- [0038] 目的の式[2]で示される光学活性二級アミンの新たに不斉誘起された不斉炭素の絶対配置としては、R体またはS体が存在するが、反応基質および反応条件によりその生成比は異なる。また二つの不斉炭素による絶対配置の組み合わせとしては、R-R体、S-R体、R-S体またはS-S体が存在する。
- [0039] VIII族(8-10族)の金属触媒としては、酸化白金、白金/活性炭、白金黒等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル、白金付きラネーニッケル等のニッケル触媒、ラネーコバルト等のコバルト触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム/活性炭等のルテニウム触媒、ロジウム/活性炭、ロジウム/アルミナ、ロジウム-酸化白金等のロジウム触媒、イリジウム黒等のイリジウム触媒、パラジウム/活性炭、水酸化パラジウム、パラジウム黒、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸ストロンチウム、パラジウム/炭酸カルシウム、パラジウム/炭酸カルシウム-二酢酸鉛、パラジウム/硫酸バリウム-キノリン、パラジウム/アルミナ、パラジウムスポンジ、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウムアセチルアセトナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[ビス(トリフェニルホスフィン)]パラジウム、ジクロロ[ビス(ジフェニルホスフィン)メタン]パラジウム、ジクロロ[ビス(ジフェニルホスフィン)エタン]パラジウム、ジクロロ[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィン)プロパン]パラジウム、ジクロロ[1, 4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン]パラジウム、ジクロロ(1, 5-シクロオクタジエン)パラジウム、ジクロロ[ビス(ベンゾニトリル)]パラジウム、ジクロロ[ビス(アセトニトリル)]パラジウム、酢酸[ビス(トリフェニルホスフィン)]パラジウム等のパラジウム触媒等が挙げられる。その中でも白金触媒、ニッケル触媒、ルテニウム触媒、ロジウム触媒およびパラジウム触媒が好ましく、特に白金/活性炭、ラネーニッケル、ルテニウム/活性炭、ロジウム/活性炭およびパラジウム/活性炭がより好ましい。これらのVIII族の金属触媒は単独または組み合わせて用いることができる。

。金属を担体に担持させた触媒を用いる場合には、その担持量としては、0.1～50重量%であり、通常は0.5～30重量%が好ましく、特に1～20重量%がより好ましい。また取り扱いの安全性を高めるために、または金属表面の酸化を防ぐために水または鉱油中で保存したものを用いることもできる。

[0040] VIII族の金属触媒の使用量としては、式[1]で示される光学活性イミン1gに対して触媒量を使用すればよく、通常は金属換算で0.00001～0.1gが好ましく、特に0.00005～0.05gがより好ましい。

[0041] 水素の使用量としては、式[1]で示される光学活性イミン1モルに対して1モル以上を使用すればよいが、通常は反応を水素雰囲気下で行い、大過剰を使用する。

[0042] 水素雰囲気の水素圧としては、5MPa以下であり、通常は0.01～3MPaが好ましく、特に0.05～2MPaがより好ましい。

[0043] 反応溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、n-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール等のアルコール系、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸系、塩酸、硫酸、臭化水素酸、パラトルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の酸性水溶液、水等が挙げられる。その中でもトルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、n-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、酢酸、塩酸の酸性水溶液および臭化水素酸の酸性水溶液が好ましく、特にメタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、n-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、塩酸の酸性水溶液および臭化水素酸の酸性水溶液がより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

[0044] 反応溶媒の使用量としては、式[1]で示される光学活性イミン1モルに対して0.01

L(リットル)以上を使用すればよく、通常は0.05〜20Lが好ましく、特に0.1〜10Lがより好ましい。

[0045] 温度条件としては、通常−50〜+100℃であり、−40〜+60℃が好ましく、特に−30〜+10℃がより好ましい。

[0046] 本反応においては、この温度条件が特に重要で、10℃以下の低温では第三工程の塩精製に有利なR-RまたはS-Sの相対配置を持つ光学活性二級アミンが高いジアステレオ面選択性で得られるだけでなく、過剰反応による光学純度の低い1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの副生も殆ど完全に制御することができる(テーブル1参照)。一方で反応温度が低ければ低い程、より好ましい結果が得られると言うわけではない。−50℃未満の極端に低い温度条件では反応速度が非常に遅くなり、必ずしも実用的な温度条件とは言えない。また100℃よりも高い温度条件では、第三工程の塩精製に有利なR-RまたはS-Sの相対配置を持つ光学活性二級アミンが高いジアステレオ面選択性で得られず、さらに過剰反応による、光学純度の低い1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの副生を伴うため、有効な温度条件とは言えない。

[0047] 反応時間としては、通常は0.1〜240時間であるが、反応基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

[0048] 後処理としては、特に制限はないが、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより粗生成物を得ることができる。目的の式[2]で示される光学活性二級アミンの沸点が低い場合または揮発性が高い場合には、反応終了液からセラライト濾過等でVIII族の金属触媒を除いた濾液に、第三工程で誘導する塩に対応する酸を予め加えてから濃縮等の後処理操作を行い塩の形で回収することもできる。また逆に、目的の式[2]で示される光学活性二級アミンの沸点が高く、揮発性も低い場合で、且つ反応溶媒として酸の酸性水溶液を用いて反応を行った場合には、無機塩基の塩基性水溶液で中和し、有機溶媒で抽出することにより、目的の式[2]で示される光学活性二級アミンを遊離塩基として効率良く回収することができる。粗生成物は、必要に応じて

、活性炭処理、蒸留、再結晶等の精製操作を行うことにより、目的の式[2]で示される光学活性二級アミンを高い化学純度で得ることができる。

[0049] 次に第三工程の塩精製について詳細に説明する。第三工程の塩精製は、式[2]で示される光学活性二級アミンを、その塩に誘導して再結晶精製することによりなる。

[0050] 酸としては、無機酸および有機酸が挙げられる。

[0051] 無機酸としては、炭酸、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、ホウ酸、過塩素酸等が挙げられる。その中でも塩酸および臭化水素酸が好ましく、特に臭化水素酸がより好ましい。

[0052] 有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、オクタン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸等の脂肪族カルボン酸類、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ブロモ酢酸、ヨード酢酸、2-クロロプロピオン酸、3-クロロプロピオン酸等のハロアルキルカルボン酸類、アクリル酸、クロトン酸、シトラコン酸、マレイン酸、フマル酸、cisまたはtrans-ケイ皮酸等の不飽和カルボン酸類、安息香酸、o-, m-またはp-トルイル酸、o-, m-またはp-フルオロ安息香酸、o-, m-またはp-クロロ安息香酸、o-, m-またはp-ブロモ安息香酸、o-, m-またはp-ヨード安息香酸、o-, m-またはp-ヒドロキシ安息香酸、o-, m-またはp-アニス酸、o-, m-またはp-アミノ安息香酸、o-, m-またはp-ニトロ安息香酸、o-, m-またはp-シアノ安息香酸、o-, m-またはp-ベンゼンジカルボン酸(フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸)、 α -, β -または γ -ピコリン酸、2, 6-ピリジンジカルボン酸、1-または2-ナフトエ酸等の芳香族カルボン酸類、メタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-フェノールスルホン酸等のスルホン酸類、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、2-フェニルプロピオン酸、マンデル酸、カンファー酸、シス-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸等の光学活性カルボン酸類、フェニルエタンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の光学活性スルホン酸類、2, 2 \equiv -(1, 1 \equiv -ビナフチル)リン酸等の光学活性リン酸類、4-アミノ酪酸、フェニルグリシン、アスパラギン酸等の光学活性アミノ酸類、ピログルタミン酸、N-アセチル-3, 5-ジブromo-

チロシン、N-アシルフェニルアラニン、N-アシルアスパラギン酸、N-アシルグルタミン酸、N-アシルプロリン等の光学活性N-アシルアミノ酸類(N-アシル基としては、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等を表す)、その他の有機酸としては、ギ酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、シアノ酢酸、クエン酸、グリコール酸、グリオキシル酸、ピルビン酸、レブリン酸、オキサロ酢酸、メルカプト酢酸、フェノキシ酢酸、ピクリン酸等が挙げられる。光学活性カルボン酸類、光学活性スルホン酸類、光学活性リン酸類、光学活性アミノ酸類および光学活性N-アシルアミノ酸類には、光学異性体が存在するが両方の光学異性体を用いることができる。その中でも特に光学活性10-カンファースルホン酸がより好ましい。

[0053] 酸の使用量としては、式[2]で示される光学活性二級アミン1モルに対して0.3モル以上を使用すればよく、通常は0.4〜5モルが好ましく、特に0.5〜3モルがより好ましい。

[0054] 塩の調製方法としては、式[2]で示される光学活性二級アミンと酸の組み合わせにより適宜決めればよく、通常は再結晶溶媒に式[2]で示される光学活性二級アミンと酸を直接加え混合することにより、またはそれぞれの溶液を予め準備し溶液同士を混合することにより調製することができる。結晶の析出は、調製した塩の溶液から直接行うこともできるが、調製した塩の溶液を一度濃縮して再び再結晶溶媒に溶解してから行うこともできる。

[0055] 再結晶溶媒としては、式[2]で示される光学活性二級アミン、酸またはこれらから調製される塩と反応しないものであれば特に制限はないが、精製前のジアステレオマー過剰率(d. e.)、または目標とする精製後のジアステレオマー過剰率(d. e.)および回収率等により適宜決めればよい。

[0056] 再結晶溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケ

トン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系、水等が挙げられる。その中でもn-ヘキサン、n-ヘプタン、トルエン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールおよびn-ブタノールが好ましく、特にn-ヘキサン、n-ヘプタン、トルエン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールおよびn-ブタノールがより好ましい。これらの再結晶溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

- [0057] 再結晶溶媒の使用量としては、精製前の塩が熱時、完全にまたは部分的に溶解する範囲であれば特に制限はないが、精製前のジアステレオマー過剰率(d. e.)、または目標とする精製後のジアステレオマー過剰率(d. e.)および回収率等により適宜決めればよい。式[2]で示される光学活性二級アミンの精製前の塩1モルに対して0.01L(リットル)以上を使用すればよく、通常は0.03〜20Lが好ましく、特に0.05〜10Lがより好ましい。
- [0058] 塩精製に供される式[2]で示される光学活性二級アミンの二つの不斉炭素の相対配置としては、特に制限はないが、R-R体またはS-S体の方が、S-R体またはR-S体よりも有利に精製できる。
- [0059] 塩精製に供される式[2]で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー過剰率(d. e.)としては、特に制限はないが、通常は5%d. e.以上が好ましく、特に10%d. e.以上がより好ましい。
- [0060] 塩精製においては、種結晶を添加することにより円滑に且つ効率良く結晶を析出させることができる。種結晶のジアステレオマー過剰率(d. e.)としては、95%d. e.以上を使用すればよく、通常は97%d. e.以上が好ましく、特に99%d. e.以上がより好ましい。
- [0061] 種結晶の使用量としては、式[2]で示される光学活性二級アミンの精製前の塩1モルに対して0.0001g以上を使用すればよく、通常は0.001〜20gが好ましく、特に0.01〜10gがより好ましい。

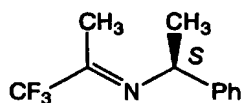
- [0062] 温度条件としては、使用する再結晶溶媒の沸点および凝固点により適宜決めることができ、通常は室温(25℃)から再結晶溶媒の沸点付近の温度で精製前の塩を溶解し、徐々に降温し、-20〜+20℃で十分に結晶を析出させることが好ましい。種結晶の添加は、通常は降温中に行うことが好ましい。
- [0063] 本精製では、通常は析出した結晶のジアステレオマー過剰率(d. e.)が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高いジアステレオマー過剰率(d. e.)の塩が得られる。また式[2]で示される光学活性二級アミンと酸の組み合わせによっては、母液のジアステレオマー過剰率(d. e.)が向上する場合もあり、析出した結晶を濾過等で取り除くことにより、高いジアステレオマー過剰率(d. e.)の塩を含む溶液が得られる。さらにこれらの精製操作を繰り返すことにより、さらに高いジアステレオマー過剰率(d. e.)に精製できる。
- [0064] 第四工程の加水素分解には、得られた塩をそのまま、または中和して遊離塩基に戻してから用いることができる。遊離塩基に戻す方法としては、無機塩基の塩基性水溶液中で中和し、有機溶媒で抽出することにより、遊離塩基を効率良く回収することができる。
- [0065] 最後に第四工程の加水素分解について詳細に説明する。第四工程の加水素分解は、式[2]で示される光学活性二級アミンまたはその塩を加水素分解することになる。
- [0066] 本加水素分解では、式[2]で示される光学活性二級アミンまたはその塩のR-R体またはR-S体からは、式[3]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンまたはその塩のR体が、光学純度を低下することなく得られる。一方でS-R体またはS-S体からは、S体が光学純度を低下することなく得られる。
- [0067] 本加水素分解は、VIII族の金属触媒を用いて水素雰囲気下で行うことができる。従って本反応条件は、第二工程の不斉還元で採用した反応条件を同様に用いることにより行うことができる。この場合に、式[1]で示される光学活性イミンを式[2]で示される光学活性二級アミンに、式[2]で示される光学活性二級アミンを式[3]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンに読み替えて行う。よって同様の記載(例えば、VIII族の金属触媒、VIII族の金属触媒の使用量、水素の

使用量、水素圧、反応溶媒、反応溶媒の使用量、反応時間、後処理)は省略するが、第四工程の加水素分解と第二工程の不斉還元の間で大きく異なり、且つ重要な反応条件としては温度条件があり、以下に詳細に説明する。

- [0068] 加水素分解は、不斉還元よりも高い温度条件で行う方がより効率的で且つ実用的である。温度条件としては、20〜200℃であり、通常は30〜150℃が好ましく、特に40〜100℃がより好ましい。
- [0069] また後処理について詳細に説明する。後処理としては、特に制限はなく、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより粗生成物を得ることができる。目的の式[3]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの沸点が低い場合または揮発性が高い場合には、反応終了液からセライト濾過等でVIII族の金属触媒を除いた濾液に、第三工程の塩精製で記載した酸を予め加えてから濃縮等の後処理操作を行い塩の形で回収することもできる。また逆に、目的の式[3]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの沸点が高く、揮発性も低い場合で、且つ式[2]で示される光学活性二級アミンの塩を用いて反応を行ったり、反応溶媒として酸の酸性水溶液を用いて反応を行った場合には、無機塩基の塩基性水溶液中で中和し、有機溶媒で抽出することにより、目的の式[3]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを遊離塩基として効率良く回収することができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭処理、蒸留、再結晶等の精製操作に付すことにより、目的の式[3]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを高い化学純度で得ることができる。
- [0070] 以下、実施例により本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。
- [0071] [実施例1] 脱水縮合-1
- 1, 1, 1-トリフルオロアセトン 239.23g(2.135mol, 1.96eq)のトルエン溶液(トルエン使用量 700ml)に、氷冷下、(S)-1-フェニルエチルアミン 132.00g(1.089mol, 1.00eq)のトルエン溶液(トルエン使用量 300ml)を加え、内温10〜22℃で2時間40分攪拌した。さらに、PPTS 13.69g(0.054mol, 0.05eq)を加え、内温82〜113℃で18時間5分攪拌し、副生する水をディーン・スターク管で除い

た。反応の変換率は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、88.1%であった。反応終了液を飽和の塩化アンモニウム水溶液 250mlで4回洗浄し、回収有機層を減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

[0072] [化7]



[0073] で示される光学活性イミンの粗生成物 239.67gを得た。粗生成物の有機物の回収率は定量的であった。粗生成物のガスクロマトグラフィー純度は90.6%であった。粗生成物の全量を蒸留精製することにより、蒸留精製品 167.11gを得た(80–84℃/1600Pa–2130Pa)。蒸留精製品のガスクロマトグラフィー純度は94.6%であった。脱水縮合と蒸留精製のトータル収率は67%であった。¹H-NMRスペクトルと¹⁹F-NMRスペクトルを下に示す。¹H-NMRスペクトルと¹⁹F-NMRスペクトルにより二重結合の立体化学は、E体と決定された。

¹H-NMR(基準物質:TMS, 溶媒:CDCl₃)、 δ ppm:1.50(d, 6.8Hz, 3H), 2.03(s, 3H), 4.71(q, 6.8Hz, 1H), 7.20–7.40(Ar-H, 5H).

¹⁹F-NMR(基準物質:C₆F₆, 溶媒:CDCl₃)、 δ ppm:87.01(s, 3F)。

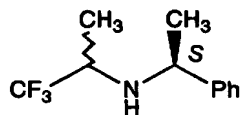
[0074] [実施例2] 不斉還元-1

テーブル1のrun9について代表例として下に示す。run1–8はテーブル1に示された反応条件でrun9と同様に実施した。

[0075] メタノール 20mlに、実施例1で製造した光学活性イミンの蒸留精製品 4.30g(19.98mmolとする)と、5%Pd/C(50wt. % wet)(活性炭 100gあたり、5gのPd(金属原子換算)が担持された「パラジウム-カーボン粉末」に対し、これと同重量の水を混合し、調湿したものをいう。以下同じ) 0.22g(光学活性イミンに対して5wt. %)を加え、内温を0℃に冷却し、水素圧を0.5MPaに設定し、0℃で3日間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、¹H-NMRスペクトルにより変換率およびジアステレオマー比を、またガスクロマトグラフィーにより過剰反応生成物1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミンの組成比を決定し、それぞれ95%、S-S:R-S=75:25、0.

2%であった。セライト濾過した濾液の一部を減圧下濃縮し、真空乾燥し、 ^1H -NMRスペクトルと ^{19}F -NMRスペクトルにより下記式

[0076] [化8]



[0077] で示される光学活性二級アミンの生成を確認した。 ^1H -NMRスペクトルと ^{19}F -NMRスペクトルを下に示す。

^1H -NMR (基準物質:TMS, 溶媒: CDCl_3)

S-S体(メジャー) / δ ppm: 1.11 (d, 6.6Hz, 3H), 1.32 (d, 6.6Hz, 3H), 2.94 (septet, 6.6Hz, 1H), 4.05 (q, 6.6Hz, 1H), 7.20–7.43 (Ar-H, 5H), -NHに由来するブロードピークは帰属できず。

R-S体(マイナー) / δ ppm: 1.22 (d, 6.6Hz, 3H), 1.36 (d, 6.6Hz, 3H), 2.99 (septet, 6.6Hz, 1H), 3.97 (q, 6.6Hz, 1H), 7.20–7.43 (Ar-H, 5H), -NHに由来するブロードピークは帰属できず。

^{19}F -NMR (基準物質: C_6F_6 , 溶媒: CDCl_3)

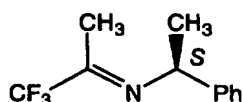
S-S体(メジャー) / δ ppm: 85.58 (d, 6.6Hz, 3F). R-S体(マイナー) / δ ppm: 84.33 (d, 6.6Hz, 3F)。

[0078] [実施例3] 脱水縮合-2

1, 1, 1-トリフルオロアセトン 1158.56g (10.340mol, 1.71eq) のトルエン溶液 (トルエン使用量 4600ml) に、氷冷下、(S)-1-フェニルエチルアミン 734.38g (6.060mol, 1.00eq) のトルエン溶液 (トルエン使用量 1000ml) を加え、内温32–34°Cで2時間攪拌した。さらに、予め、トルエン 460ml に、PTS・一水和物 57.64g (0.303mol, 0.05eq) とピリジン 24.00g (0.303mol, 0.05eq) を加えて攪拌調製したPPTSのトルエン溶液を加え、内温60–84°Cで7時間30分攪拌した。反応の変換率は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、85%以上であった。反応終了液を1N水酸化ナトリウム水溶液 1000ml で1回、3N塩化アンモニウム水溶液 1500ml で4回、引き続いて10%食塩水 1000ml で1回洗浄し、回収有機層を減圧下

濃縮し、真空乾燥し、下記式

[0079] [化9]



[0080] で示される光学活性イミンの粗生成物を得た。粗生成物のガスクロマトグラフィー純度は82.7%であった。

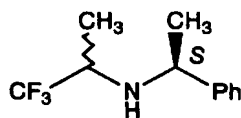
[0081] また、1, 1, 1-トリフルオロアセトン 1148.18g(10.247mol、1.70eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 730.43g(6.028mol)、PTS・一水和物 57.33g(0.301mol、0.05eq)、ピリジン 23.73g(0.300mol、0.05eq)とトルエン(トータル使用量) 6000mlを用いて同様に製造した。

[0082] これらの粗生成物の全量を合わせて蒸留精製することにより、蒸留精製品 2213.03gを得た(79~85℃/1200Pa~1330Pa)。蒸留精製品のガスクロマトグラフィー純度は85.6%であった。脱水縮合と蒸留精製のトータル収率は73%であった。¹H-NMRスペクトルと¹⁹F-NMRスペクトルは実施例1と同様であった。¹H-NMRスペクトルと¹⁹F-NMRスペクトルにより二重結合の立体化学は、E体と決定された。

[0083] [実施例4] 不斉還元-2

メタノール 48.382Lに、実施例3と同様に製造した光学活性イミンの蒸留精製品 10.411kg(41.023mol、ガスクロマトグラフィー純度は84.8%)と、5%Pd/C(50wt. % wet) 0.521kg(光学活性イミンに対して5.9wt. %)を加え、内温を0℃以下に冷却し、水素圧を0.50~0.52MPaに設定し、-1~0℃で53時間40分撹拌した。反応終了液をセライト濾過し、残渣をメタノール 13.148Lで洗浄した。濾液の¹H-NMRスペクトルにより変換率およびジアステレオマー比を、またガスクロマトグラフィーにより過剰反応生成物1-メチル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの組成比を決定し、それぞれ94%、S-S:R-S=70:30、0.1%であった。濾液(実施例5のために一部(427.56g)を使用する)を減圧下濃縮し、下記式

[0084] [化10]

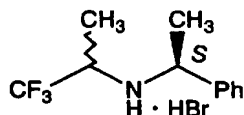


[0085] で示される光学活性二級アミンの粗生成物 11.196kgを得た。 ^{19}F -NMRスペクトルの内部標準法による、粗生成物中の目的物の定量値は6.867kgであった。収率は77%であった。 ^1H -NMRスペクトルと ^{19}F -NMRスペクトルは実施例2と同様であった。

[0086] [実施例5] 塩精製-1

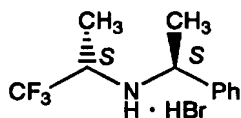
実施例4のセライト濾過した濾液 427.56gを使用した。含量を ^{19}F -NMRスペクトルの内部標準法により定量したところ、光学活性二級アミン 54.33g (250.10mmol, 1.00eq)であった。濾液全量に、氷冷下、48%臭化水素酸 46.35g (274.97mmol, 1.10eq)を加え、メタノールと水を減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

[0087] [化11]



[0088] で示される精製前の光学活性二級アミンの塩を得た。精製前の光学活性二級アミンの塩の全量に、i-プロパノール 112mlを加え、加熱還流下、攪拌しながら溶解した。攪拌しながら徐々に降温し、67℃で種結晶 0.10gを加え、終夜をかけて室温(25℃)まで冷却した。さらに、氷冷下、1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、i-プロパノール 12mlとn-ヘキサン 10mlの混合液で析出した結晶を洗浄し、減圧下乾燥し、真空乾燥し、下記式

[0089] [化12]



[0090] で示される精製後の光学活性二級アミンの塩(1回目再結晶品) 38.57gを得た。1回目再結晶品を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出して、ガスクロマトグラフィーによりジアステレオマー過剰率(d. e.)を決定し、94.9%d. e.であった。

[0091] 1回目再結晶品の全量に、i-プロパノール 193mlを加え、加熱還流下、攪拌しながら溶解した。攪拌しながら徐々に降温し、65℃で種結晶 0.10gを加え、終夜をかけて室温(25℃)まで冷却した。さらに、氷冷下、1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、i-プロパノール 10mlとn-ヘキサン 10mlの混合液で析出した結晶を洗浄し、減圧下乾燥し、真空乾燥し、上記式で示される精製後の光学活性二級アミンの塩(2回目再結晶品) 33.55gを得た。S-S体に対しての再結晶精製のトータル回収率は、64%であった。2回目再結晶品を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出して、ガスクロマトグラフィーにより化学純度およびジアステレオマー過剰率(d. e.)を決定し、それぞれ100.0%、99.4%d. e.であった。¹H-NMRスペクトルと¹⁹F-NMRスペクトルを下に示す。

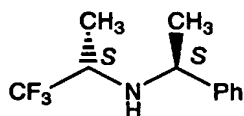
¹H-NMR(基準物質:TMS, 溶媒:DMSO-d₆)、δ ppm:1.32(d, 6.4Hz, 3H), 1.56(d, 6.4Hz, 3H), 3.97(br, 3H), 4.45(br, 1H), 7.32-7.66(Ar-H, 5H).

¹⁹F-NMR(基準物質:C₆F₆, 溶媒:DMSO-d₆)、δ ppm:90.78(br-d, 3F)。

[0092] [実施例6] 加水素分解-1

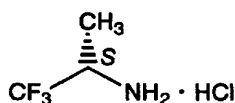
実施例5で製造した光学活性二級アミンの塩(臭化水素酸塩、2回目再結晶品、化学純度100.0%、ジアステレオマー過剰率(d. e.) 99.4%d. e.) 9.06g(30.39mmol, 1.00eq)を1N水酸化ナトリウム水溶液 50.00ml(50.00mmol, 1.65eq)で中和し、酢酸エチル 20mlで2回抽出し、回収有機層を飽和の食塩水 10mlで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、下記式

[0093] [化13]



[0094] で示される光学活性二級アミンの遊離塩基 7.58g(抽出溶媒を一部含有、理論回収量6.60g)を得た。メタノール 30mlに、光学活性二級アミンの遊離塩基全量 7.58g(30.39mmolとする)と5%Pd/C(50wt. % wet) 0.33g(光学活性二級アミンの理論回収量に対して5.0wt. %)を加え、水素圧を0.5〜0.6MPaに設定し、60〜62℃で15時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、残渣をメタノール 5mlで洗浄した。濾液のガスクロマトグラフィーにより変換率を決定し、100%であった。濾液に、10%塩酸メタノール 40mlを加え、pHを1とし、減圧下濃縮し、下記式

[0095] [化14]



[0096] で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの塩の粗結晶 2.61gを得た。減圧下濃縮した時の留出液に、1N塩酸水溶液 20mlを加え、減圧下濃縮し、上記式で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの塩の粗結晶 2.85gを得た。前者を第1粗結晶、後者を第2粗結晶とする。第1粗結晶全量 2.61gにトルエン 10mlを加え、室温で攪拌し、濾過し、結晶を少量のトルエンで洗浄し、減圧下乾燥し、真空乾燥し、上記式で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの塩の精製結晶 1.63gを得た(第1精製結晶とする、収率36%、ガスクロマトグラフィーによる化学純度99.5%、エナンチオマー過剰率(e. e.)99.3%e. e.)。第2粗結晶全量 2.85gにトルエン 10mlを加え、室温で攪拌し、濾過し、結晶を少量のトルエンで洗浄し、減圧下乾燥し、真空乾燥し、上記式で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの塩の精製結晶 0.90gを得た(第2精製結晶とする、収率20%、

ガスクロマトグラフィーによる化学純度99.4%、エナンチオマー過剰率(e. e.)99.3%e. e.)。第1粗結晶と第2粗結晶をトルエンで攪拌洗浄した時の濾液を合わせて、減圧下濃縮し、上記式で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの塩の粗結晶 2.75gを得た(第3粗結晶とする)。第3粗結晶の ^{19}F -NMRスペクトルの内部標準法による定量値は1.54gであった(収率34%、ガスクロマトグラフィーによる化学純度94.6%、エナンチオマー過剰率(e. e.)99.1%e. e.)。

[0097] 第1精製結晶、第2精製結晶および第3粗結晶を合計した収率は90%であった。エナンチオマー過剰率(e. e.)は、光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの塩を過剰のベンゾイルクロライドとピリジンを用いてベンズアミド誘導体に誘導し、キラルガスクロマトグラフィーにより決定した。 ^1H -NMRスペクトルと ^{19}F -NMRスペクトルを下に示す。

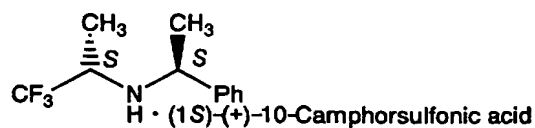
^1H -NMR(基準物質:TMS, 溶媒:DMSO- d_6)、 δ ppm:1.37(d, 7.2Hz, 3H), 4.24(septet, 7.2Hz, 1H), 9.24(br, 3H)。

^{19}F -NMR(基準物質: C_6F_6 , 溶媒:DMSO- d_6)、 δ ppm:88.03(d, 7.2Hz, 3F)。

[0098] [実施例7] 塩精製-2

i-プロパノール 10mlに、実施例2または実施例4と同様に製造した光学活性二級アミン 2.00g(9.207mmol、1.00eq、ジアステレオマー過剰率(d. e.)42.9%d. e.)と(1S)-(+) -10-カンファースルホン酸 2.14g(9.212mmol、1.00eq)を加え、80°Cで攪拌しながら溶解した。さらに、n-ヘプタン 3.5mlを加え、室温(25°C)まで冷却し、終夜攪拌した。析出した結晶を濾過し、少量のi-プロパノールとn-ヘプタンの混合液で析出した結晶を洗浄し、減圧下乾燥し、真空乾燥し、下記式

[0099] [化15]



[0100] で示される光学活性二級アミンの塩 2.09gを得た。S-S体に対しての再結晶精製の回収率は、71%であった。本品を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出して、ガスクロマトグラフィーによりジアステレオマー過剰率(d. e.)を決定し、97.3%d. e.であった。 ^1H -NMRスペクトルと ^{19}F -NMRスペクトルを下に示す。

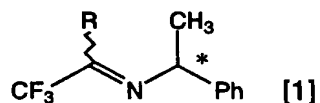
^1H -NMR(基準物質:TMS, 溶媒: CDCl_3)、 δ ppm:0.88(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.44(m, 1H), 1.68(d, 6.8Hz, 3H), 1.81(m, 1H), 1.92(d, 19.6Hz, 1H), 1.93(d, 6.8Hz, 3H), 2.06(m, 1H), 2.10(m, 1H), 2.35(dt, 18.0Hz, 3.8Hz, 1H), 2.76(m, 1H), 2.87(d, 14.8Hz, 1H), 3.40(d, 14.8Hz, 1H), 3.41(septet, 6.8Hz, 1H), 4.57(q, 6.8Hz, 1H), 7.40(Ar-H, 3H), 7.60(Ar-H, 2H), $-\text{NH}$ および $-\text{SO}_3\text{H}$ に由来するブロードピークは帰属できず。

^{19}F -NMR(基準物質: C_6F_6 , 溶媒: CDCl_3)、 δ ppm:91.23(br-d, 3F)。

請求の範囲

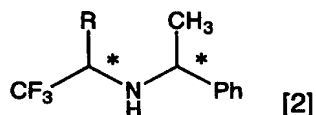
[1] 式[1]

[化16]



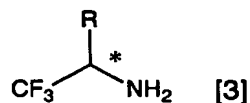
[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、Phはフェニル基を表し、波線はE体またはZ体を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性イミンを、VIII族の金属触媒を用いて、水素雰囲気下で不斉還元することにより、式[2]

[化17]



[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、Phはフェニル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンまたはその塩を加水素分解することにより、式[3]

[化18]



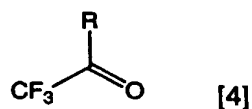
[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンまたはその塩を製造する方法。

[2] 不斉還元を10℃以下の温度条件で行うことを特徴とする、請求項1に記載した製造方法。

[3] 式[1]で示される光学活性イミン、式[2]で示される光学活性二級アミンおよび式[3]

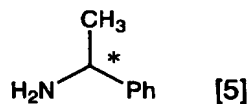
で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンのRがメチル基である、請求項1または請求項2に記載した製造方法。

- [4] 式[1]で示される光学活性イミンが、式[4]
[化19]



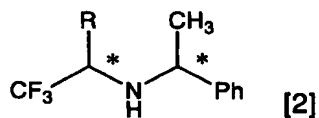
[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表す]で示されるトリフルオロメチルアルキルケトンと、式[5]

[化20]



[式中、Phはフェニル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンを、酸触媒の存在下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンである、請求項1乃至請求項3の何れかに記載した製造方法。

- [5] 式[2]
[化21]



[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、Phはフェニル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミンを、その塩に誘導して再結晶精製することを特徴とする精製方法。

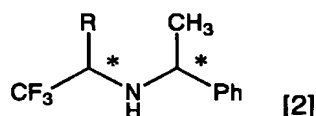
- [6] 式[2]で示される光学活性二級アミンのRがメチル基であり、その塩が臭化水素酸塩である、請求項5に記載した精製方法。
[7] 式[2]で示される光学活性二級アミンのRがメチル基であり、その塩が光学活性10-

カンファースルホン酸塩である、請求項5に記載した精製方法。

- [8] 請求項1乃至請求項4の何れかの製造方法によって、式[2]で示される光学活性二級アミンを得た後、該二級アミンを請求項5乃至請求項7の何れかの精製方法によって精製することを特徴とする、請求項1乃至請求項4の何れかに記載の、式[3]で示される光学活性1-アルキル置換-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンまたはその塩を製造する方法。

- [9] 式[2]

[化22]



[式中、Rは炭素数1から6の低級アルキル基を表し、Phはフェニル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミン。

- [10] 式[2]で示される光学活性二級アミンのRがメチル基である、請求項9に記載の光学活性二級アミン。
- [11] 式[2]で示される光学活性二級アミンのRがメチル基である、請求項9に記載の光学活性二級アミンの臭化水素酸塩。
- [12] 式[2]で示される光学活性二級アミンのRがメチル基である、請求項9に記載の光学活性二級アミンの光学活性10-カンファースルホン酸塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C209/52, 209/62, 211/15, C07B53/00, 61/00, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C209/52, 209/62, 211/15, C07B53/00, 61/00, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-30048 A1 (Central Glass Co., Ltd.), 29 January, 2002 (29.01.02), Claims (Family: none)	1-12
Y	JP 10-182578 A (Director General, Agency of Industrial Science and Technology), 07 July, 1998 (07.07.98), Par. Nos. [0007] to [0011] & US 5939588 A	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 August, 2004 (03.08.04)

Date of mailing of the international search report
24 August, 2004 (24.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/007955

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C209/52, 209/62, 211/15, C07B53/00, 61/00,
C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C209/52, 209/62, 211/15, C07B53/00, 61/00,
C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-30048 A1 (セントラル硝子株式会社) 2002. 01. 29, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 10-182578 A (工業技術院長) 1998. 07. 07, 【0007】 - 【0011】 & US 5939588 A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 08. 2004

国際調査報告の発送日

24. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉良 優子

4H

3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443